

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. G. Kuschinsky

Über die Synthese und Herzwirksamkeit einfacher Bisquanylhydrazone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Dr. rer. nat.

Ernst Mutschler
aus Isny / Allgäu

Mainz 1965

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0041

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. G. Kuschinsky

Über die Synthese und Herzwirksamkeit einfacher Bisquanylhydrazone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Dr. rer. nat.

Ernst Mutschler

aus Isny / Allgäu

Mainz 1965



Dekan: Professor Dr. J. Borneff

Referent: Professor Dr. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 1966

M e i n e r F r a u

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
A. Chemisch-synthetischer Teil	6
1. Präparative Darstellung homologer geradkettiger β,ψ -Diketone und deren Bisguanylhydrazone	6
a) Synthese der homologen β,ψ -Diketone	6
b) Synthese der Bisguanylhydrazone der β,ψ -Diketone	9
2. Präparative Darstellung 3,3'-disubstituierter Diphenyldiketone und deren Bisguanylhydrazone	11
a) Synthese von 3,3'-disubstituierten Diacetyldiphenylen	11
b) Synthese der Bisguanylhydrazone von 3,3'-disubstituierten 4,4'-Diacetyldiphenylen	17
3. Präparative Darstellung von Diphenylätherdiketonen und deren Bisguanylhydrazonen	17
4. Chromatographie der synthetisierten Substanzen	20
B. Pharmakologischer Teil	22
I. Methodik	22
II. Versuchsergebnisse	22
1. Bisguanylhydrazone von β,ψ -Diketonen	22
2. Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen und Diphenylätherdiketonen	24
a) Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen	24
b) Bisguanylhydrazone von Diphenylätherdiketonen	27
C. Diskussion	28
1. Chemischer Teil	28
2. Pharmakologischer Teil	29
D. Zusammenfassung	33
E. Literaturverzeichnis	35

E i n l e i t u n g

Während bei zahlreichen Arzneimittelgruppen die ursprünglich verwendeten Naturstoffe durch synthetische Arzneistoffe verdrängt wurden, konnten die aus *Digitalis*, *Strophanthus* oder anderen Drogen isolierten herzwirksamen Glykoside noch nicht durch Synthetica ersetzt werden. Der Grund hierfür ist einmal in der komplizierten chemischen Struktur der Herzglykoside zu suchen. Handelt es sich doch um Steroide, die am Cyclopentanoperhydrophenanthrengerüst in 17-Stellung zusätzlich einen einfach oder doppelt ungesättigten Laktonring enthalten und synthetisch daher schwer zugänglich sind. Außerdem führten schon geringgradige chemische Veränderungen im Molekül, z.B. die Hydrierung der Doppelbindung im Laktonring, zu einem fast vollständigen Wirkungsverlust. Auf der anderen Seite war über Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Herzglykoside, vor allem über die Art der aktiven Zentren im Molekül und ihre gegenseitige Stellung, wenig bekannt (Ehmer und Mitarbeiter 1964b), und so ist es verständlich, daß auch Versuche, einfacher gebaute Substanzen mit herzoglykosidartiger Wirkung zu synthetisieren, erfolglos blieben.

Folgende Charakteristica galten bis vor kurzem für wirksame Herzglycoside als obligat (Kuschinsky und Lüllmann 1964): Im Steroidgerüst müssen die Ringe A und B cis, die Ringe B und C trans und die Ringe C und D cis verknüpft sein; in 17 β -Position muß ein ungesättigter Laktonring, in 3 β -Stellung ein Sauerstoff in glykosidischer Bindung oder eine alkoholische Hydroxylgruppe, in 14 β -Position ebenfalls eine alkoholische Hydroxylgruppe vorhanden sein.

Mit diesen Vorstellungen nicht mehr zu vereinbaren ist jedoch die herzoglycosidartige Wirkung von Prednisonbisguanylhydrazon, in dem diese Bedingungen nicht erfüllt sind. Diese Verbindung wurde erstmals in den Farbenfabriken Bayer (Kroneberg und Mitarbeiter 1964) synthetisiert und unserem Arbeitskreis zur Untersuchung zur Verfügung gestellt. Um mit einer einfacheren Substanz zu arbeiten, die weniger Hydroxylgruppen und Doppelbindungen aufweist als das Prednison-Derivat, wurde das Progesteronbisguanylhydrazon hergestellt und eingehend pharmakologisch untersucht (Ehmer und Mitarbeiter 1964a,b). Dabei sprachen folgende Befunde für die Gleichheit der Wirkung von Digitaliskörpern und Progesteronbisguanylhydrazon:

Die Kontraktionsamplitude normaler und insuffizienter Herzmuskulatur wurde gesteigert. In der Markierbarkeit des intracellulären Calciums ließ sich die typische Änderung nachweisen. An der Vorhofmuskulatur trat bei Anwesenheit von ausschließlich positiv inotropen Konzentrationen von Progesteronbisguanylhydrazon keine meßbare Änderung des Kalium- und Natrium-Gehaltes ein. Die Ionenpumpenaktivität wurde gehemmt, bei Anwesenheit höherer Konzentrationen kam es zum Kontraktionsrückstand bis zur Kontraktur, gleichzeitig waren die typischen elektrophysiologischen Veränderungen der Membraneigenschaften zu messen.

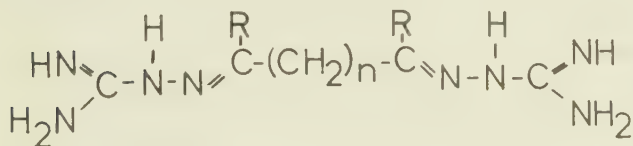
Die Gemeinsamkeiten in der pharmakologischen Wirkung führte zu der Hypothese (Ehmer und Mitarbeiter 1964a,c), daß in den beiden Substanzgruppen, den Herzglykosiden und den Bisguanylhydrazonen von Steroidhormonen, gemeinsame, für die Wirkung entscheidende Strukturelemente vorhanden sein müssen, die allerdings nicht in den klassischen Charakteristica, wie Ringverknüpfung oder Laktongring, zu suchen waren. Der Vergleich eines Herzglykosid-

Moleküls mit dem Progesteronbisguanylhydrazon ergab, daß der konjugierten Doppelbindung im Laktonring eine konjugierte Doppelbindung im Guanylhydrazon am Kohlenstoffatom 20 und dem elektronenreichen Sauerstoffatom am Kohlenstoff 3 eine Resonanz im Guanylhydrazonrest in Stellung 3 entspricht. Die zwei elektronendichten Stellen in den Molekülen, die voneinander isoliert sind und in einem bestimmten Abstand voneinander gehalten werden (10-20 Å), waren somit vermutlich als die entscheidenden Träger der Wirksamkeit anzusehen.

Falls diese Hypothese richtig ist, müßten auch Bisguanylhydrazone anderer Verbindungen herzwirksam sein, wenn nur die Bedingungen eines richtigen räumlichen Abstandes der isolierten elektronendichten Stellen gewährleistet wird.

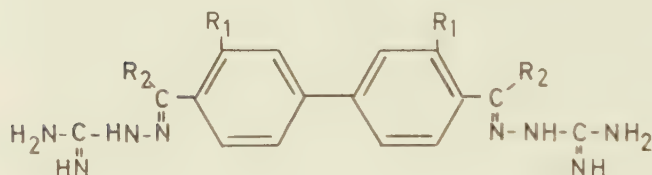
Zur Überprüfung dieser Arbeitshypothese sollten daher in der vorliegenden Arbeit Bisguanylhydrazone einfacher Trägermoleküle hergestellt und die pharmakologische Wirkung dieser Verbindungen untersucht werden.

Die einfachste Verknüpfung zweier Guanylhydrazon-Reste geschieht durch eine unverzweigte Kohlenwasserstoffkette. Man erhält Substanzen der allgemeinen Formel:



R stellt in der Versuchsreihe jeweils Methyl dar, um mittels des positiv induktiven Effekts dieser Gruppe die Neigung zur Konjugation im Guanylhydrazon-Rest zu verstärken. Es handelt sich somit um die Bisguanylhydrazone von β,γ -Diketonen.

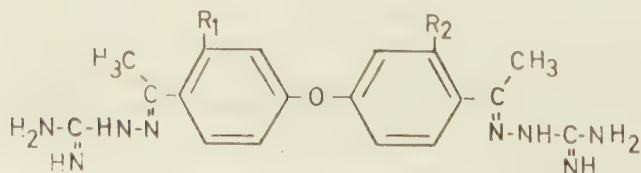
Da in dieser Serie die Bedingung des richtigen und starren Abstandes zwischen den zwei elektronendichten Stellen wegen der Flexibilität der Kohlenstoffkette sicher nicht gut erfüllt ist, wurde eine mehr rigide Verknüpfung angestrebt. Diese läßt sich durch das starre und plane Diphenylsystem erreichen. Es ergeben sich damit Verbindungen des allgemeinen Typs:



In einer dritten Versuchsreihe wurde das Diphenylsystem durch die Diphenyläthergruppierung ersetzt, um durch die Einführung des Sauerstoffatoms zwischen die beiden Benzolringe die gemeinsame Ring-Resonanz zu verhindern.

Das Diphenyläthersystem ist außerdem für systematische Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen geeigneter als die Diphenylreihe, da die Einführung von Substituenten an verschiedenen Stellen des Ringsystems der Diphenyläther wesentlich leichter gelingt als bei Diphenylen.

Verbindungen folgender Struktur wurden synthetisiert:



Entsprechend der Aufgabenstellung gliedert sich die Arbeit in einen chemisch-synthetischen und in einen pharmakologischen Teil.

Im chemischen Teil wurde versucht, bestehende Vorschriften zu verbessern und neue Synthesewege aufzufinden.

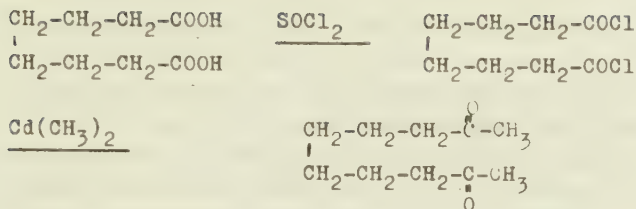
Im pharmakologischen Teil wurden die synthetisierten Substanzen qualitativ und quantitativ auf ihre Herzwirk-samkeit an isolierten Vorhöfen von Meerschweinchen untersucht.

A. CHEMISCH-SYNTHETISCHER TEIL

1. Präparative Darstellung geradkettiger β,γ -Diketone

a) Synthese der homologen β,γ -Diketone

Für die Synthese der ersten Glieder der homologen β,γ -Diketone existieren zahlreiche Literaturvorschriften. So kann beispielsweise Pentandion-2,4 nach Claisen (1893) durch Kondensation von Aceton mit Essigester, Hexandion-2,5 nach Knorr (1900) durch Verseifung und Decarboxylierung von Diacetylbernsteinsäureester synthetisiert werden. Für die Herstellung der höheren Homologen findet man dagegen nur ein von Blaise und Köhler (1909) beschriebenes Verfahren, bei dem Säurechloride aliphatischer Dicarbonsäuren mit Methylzinkjodid zu den Diketonen umgesetzt werden. Die Darstellung der zinkorganischen Verbindung ist aber mit Schwierigkeiten verbunden. Daher wird bei den modernen Ketonsynthesen die Umsetzung der Säurechloride mit cadmiumorganischen Verbindungen durchgeführt (Kharasch und Reinmuth 1954). Der Vorteil der cadmiumorganischen Verbindungen liegt darin, daß sie direkt über Grignard-Verbindungen zugänglich sind. Im allgemeinen liefern Organo-Magnesium-Jodide bei der Bereitung der Organo-cadmiumverbindungen und ihren nachfolgenden Reaktionen mit Säurechloriden unbefriedigende Ausbeuten, was in eigenen Versuchen bestätigt wurde. Bessere Ergebnisse erhält man nach Cason (1947) mit Organo-Magnesiumbromiden. Die Diketone wurden daher in Analogie zu der von Cason (l.c.) beschriebenen Synthese von Monoketoverbindungen und einer von Tatibouet und Fréon (1955) angegebenen Vorschrift zur Herstellung von symmetrischen ε -Diketonen durchgeführt. Bei allen auf diese Weise hergestellten Diketonen wurden sehr gute Ausbeuten und Substanzen hoher Reinheit erzielt.



Synthesewege von β,ψ -Diketonen, dargestellt am Beispiel des Decandions-2,9

Nonandion-2,8

10 g mit trockenem Äther gewaschene und im Trockenschrank getrocknete Magnesiumspäne wurden in einem Dreihalskolben, der mit einem Rückflußkühler versehen war, allmählich unter Rühren mit einer gut gekühlten Mischung (-5°C) von 70 ml Methylbromid und 200 ml absolutem Äther versetzt. Zur vollständigen Umsetzung erhitzte man die Mischung auf dem Wasserbad zum Sieden, kühlte die Lösung anschließend auf 0°C ab und gab während 5 Minuten 35 g Cadmiumchlorid zu, das vorher bis zur Gewichtskonstanz getrocknet worden war. Um die Reaktion unter Kontrolle zu halten, wurde der Kolben mit Eiswasser gekühlt, anschließend die Mischung unter Rückfluß 20 Minuten erhitzt. Mit Michlers-Keton wurde auf vollständige Umsetzung geprüft.

Danach wurde der Äther entfernt, 130 ml absolutes Benzol zugegeben, davon nochmals 50 ml abdestilliert und weitere 240 ml Benzol zugesetzt. Während 5 Minuten gab man 20 g Pimelinsäuredichlorid, gelöst in 30 ml absolutem Benzol zu und kochte die Mischung 10 Minuten lang unter Rühren und Rückfluß, wobei ein voluminöser weißer Niederschlag entstand. Nach weiteren 10 Minuten und Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Reaktions-

gemisch durch Zugabe von soviel 10-proz. Schwefelsäure zersetzt, daß der Niederschlag aufgelöst und zwei klare Schichten entstanden waren. Die Schwefelsäureschicht wurde noch zweimal mit Benzol extrahiert und die vereinigten Benzollösungen mit Wasser, Natriumcarbonat und Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Diketon ebenfalls im Vakuum fraktioniert destilliert.

Farblose, glänzende Plättchen mit fruchtartigem Geschmack.

Ausbeute: 13 g = 81,7 %.

Siedepunkt: 131°/15 mm Hg; (1): 124-126°/13 mm Hg.

Schmelzpunkt: 48° (aus Petroläther); (1): 48°.

Löslichkeit: l.l. in Äthanol, siedendem Petroläther;
schwer löslich in Wasser.

R_f-Wert: 0,63 (L₁).

Die höheren Homologen wurden analog dieser Vorschrift hergestellt.

Diketon	Ausbeute %	Schmp. (°C)	Löslichkeit	R _f -Wert (L ₁)
Decandion	72	64	leicht löslich in	0,69
Undecandion	94	65	DMF, Alkohol, Äther;	0,7
Dodecandion	80	68	schwer löslich in Wasser,	0,72
Tetradecandion	74	77	kaltem Petrol- äther	0,76

Tab.1: β,γ -Diketone.

b) Synthese der Bisguanylhydrazone der β,ψ -Diketone

Zur Darstellung der Bisguanylhydrazone erwies sich die üblicherweise in verdünnter alkoholischer Lösung durchgeführte Kondensation der Ketone mit Aminoguanidinsalzen als wenig geeignet. Es entstanden, wie dünn-schichtchromatographisch festgestellt wurde, stets neben den Bisguanylhydrazonen die Monoguanylhydrazone in wechselnden Mengen. Vorteilhafter ist es, die Reaktion in absolutem Methanol oder in Dimethylformamid durchzuführen. Zugabe einiger Tropfen der dem Aminoguanidinsalz entsprechenden Säure beschleunigt die Kondensationsreaktion.

Folgende Bisguanylhydrazone wurden synthetisiert:

Pentandion-2,4-bisguanylhydrazon = Acetylaceton-bisguanylhydrazon

Hexandion-2,5-bisguanylhydrazon = Acetonylaceton-bisguanylhydrazon

Nonandion-2,8-bisguanylhydrazon

Dekandion-2,9-bisguanylhydrazon

Undekandion-2,10-bisguanylhydrazon

Dodekandion-2,11-bisguanylhydrazon

Tetradekandion-2,13-bisguanylhydrazon.

Die beiden ersten Substanzen dieser Reihe sind bereits in der Literatur beschrieben (20); die restlichen wurden erstmals hergestellt.

Nonandion-2,8-bisguanylhyaazon-dinitrat

1 g Nonandion-2,8 wurde in 15 ml absolutem Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1,4 g Aminoguanidinnitrat in 15 ml warmem Methanol versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Salpetersäure ließ man das Reaktionsgemisch zur Kristallisation stehen. Die abgenutzten Kristalle wurden mit Methanol und reichlich Äther gewaschen.

Farblose, glänzende Plättchen.

Ausbeute: 76 %.

Schmelzpunkt: 242-243°C.

Löslichkeit: l.l. in heißem Wasser, DMF, wenig l. in kaltem Wasser, unlöslich in unpolaren organischen Lösungsmitteln.

R_f-Wert: 0,35 (L₃).

C₁₁H₂₆N₁₀O₆ Ber. C 33.49 N 35.51

Gef. C 33.60 N 35.27

Die nachfolgend aufgeführten Bisguanylhyaazone wurden analog hergestellt (Tab.2).

Bisguanylhydrazon von	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	Löslichkeit	Elementaranalyse
Decandion-2,9	68	212	löslich in heißem Wasser,	ber. C 35.28 N 34.29 gef. C 35.44 N 34.12
Undecandion-2,10	72	223-224 (Zers.)	Dimethylformamid; wenig löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Äther, Chloroform	ber. C 36.96 N 33.15 gef. C 36.77 N 33.02
Dodecandion-2,11	70	190 (Zers.)		ber. C 38.52 N 32.09 gef. C 38.31 N 32.02
Tetradecandion-2,13	64	191 (Zers.)		ber. C 41.36 N 30.15 gef. C 41.14 N 30.25

Tab.2. Bisguanylhydrazone von β,γ -Diketonen.

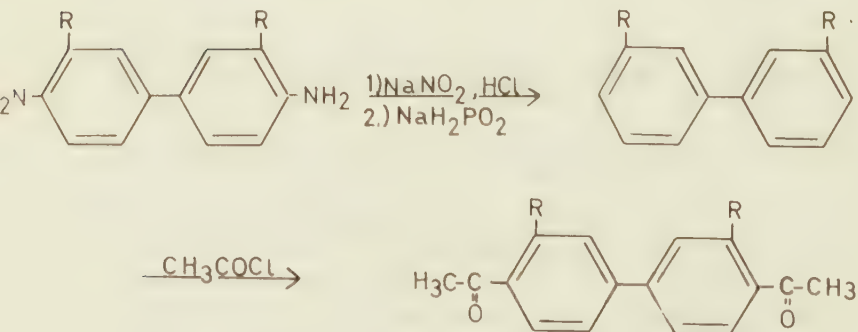
2. Präparative Darstellung 3,3'-disubstituierter Diphenyldiketone und deren Bisguanylhydrazone

a) Synthese von 3,3'-disubstituierten Diacetyldiphenylen

Im Jahre 1920 beschrieben Ferris und Turner ein Verfahren für die Darstellung von 4,4'-Diacetyldiphenyl. Nach dieser Vorschrift wird Benzidin mit salpetriger Säure, Kupfersulfat und Natriumcyanid nach Sandmeyer in brauchbarer Ausbeute zu 4,4'-Dicyanodiphenyl umgesetzt. Im folgenden Schritt werden die Cyanogruppen mit Methylmagnesiumjodid in Acetylgruppen übergeführt.

Diese Arbeitsweise wurde in unserem Arbeitskreis von K.Jahr (Enmer und Mitarbeiter 1964d) nach gewisser methodischer Abwandlung für die Synthese der Diphenyldiketone angewandt. Es gelang, nach zahlreichen Reinigungsoperationen die Substanzen in reiner Form zu gewinnen, doch waren die Ausbeuten gering und die Durchführung der Synthese schwierig. Es sollte daher versucht werden, eine vereinfachte Synthese zu finden, die die Herstellung größerer Mengen der erforderlichen Substanzen ermöglichte.

Nach den Untersuchungen von Wirth, Kern und Schmitz (1963) erfolgt bei der Friedel-Crafts-Reaktion von 3,3'-Ditolyl mit Acetylchlorid ausschließlich eine Substitution in 4-Stellung. Es erschien daher aussichtsreich, die 3,3'-disubstituierten Diphenyldiketone durch eine direkte Acylierung der entsprechenden Kohlenwasserstoffe zu synthetisieren, zumal die Kohlenwasserstoffe in guter Ausbeute nach Kornblum (1941) durch Diazotierung von Benzidinen und anschließender Reduktion mit Natriumhypophosphit in einer Stufe zugänglich sind. Es ergab sich somit folgender Syntheseweg:



Bei der Friedel-Crafts-Reaktion erwies es sich als vorteilhaft, anstelle des Schwefelkohlenstoffs Nitrobenzol als Lösungsmittel einzusetzen. Dadurch erhöhte sich die Ausbeute an der Diacetylverbindung. Die Trennung des unveränderten Kohlenwasserstoffs, der Mono- und der Diacetylverbindung konnte durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum erreicht werden.

Folgende Verbindungen wurden hergestellt:

3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl
3,3'-Dimethoxy-4,4'-diacetyl-diphenyl
3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl.

3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl

57 g o-Tolidin-dihydrochlorid wurden in einer Mischung von 300 g Eis und 50 ml 50-proz. Schwefelsäure gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter weiterer Kühlung wurden 29 g Natriumnitrit, gelöst in 80 ml H₂O, zugegeben. Die erhaltene Diazoniumsalzlösung überschichtete man mit 300 ml Toluol und rührte 100 g Natriumhypophosphit ein. Die Temperatur wurde auf 0° gehalten. Man ließ das Gemisch zur Vervollständigung der Reaktion noch 48 Stunden stehen, dann wurde die wäßrige Schicht von der Toluolschicht getrennt, noch zweimal mit Toluol ausgeschüttelt und die vereinigten Toluolauszüge fraktioniert destilliert. Das 3,3'-Dimethyl-diphenyl ging bei 158°/18 mm Hg über.

38 g des erhaltenen Kohlenwasserstoffs wurden mit 250 ml Nitrobenzol und 50 g Aluminiumchlorid versetzt und unter Rühren und Eiskühlung langsam 30 g Acetylchlorid zugegeben. Danach erhitzte man das Gemisch noch 30 Minuten unter Rückfluß, destillierte das Nitrobenzol ab und zersetzte den Rückstand vorsichtig mit Eiswasser. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt,

der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

I. Fraktion bis $180^{\circ}/2$ mm Hg (Kohlenwasserstoff und Monoacetylprodukt)

II. Fraktion $180-205^{\circ}/2$ mm Hg (Monoacetylprodukt und Diacetylprodukt)

Aus der Fraktion II kristallisierte das Diacetylprodukt aus und wurde aus Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge konnte durch Zugabe von Petroläther weiteres 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl gewonnen werden.

Das auf diese Weise hergestellte Produkt entsprach in seinen Eigenschaften dem von K.Jahr (Ehmer und Mitarbeiter 1964) synthetisierten 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl.

3,3'-Dimethoxy-4,4'-diacetyl-diphenyl

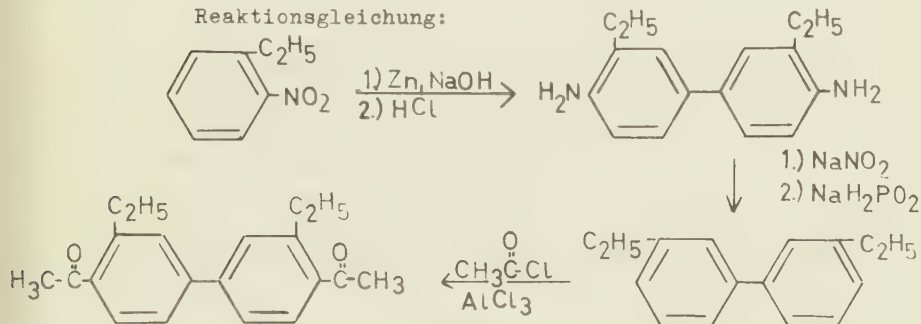
Die Synthese wurde analog der Herstellung von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl durchgeführt. In ihren Eigenschaften entsprach die Substanz der von K.Jahr (l.c.) beschriebenen Verbindung.

3,3'-Diäthyl-4,4'-diacetyl-diphenyl

Nach Schulz und Flachsländer (1902) wird o-Nitroäthylbenzol in alkoholischer Lösung mit Zinkstaub und Natronlauge reduziert, die entstandene Hydrazoverbindung nach Everitt, Hall und Turner (1956) mit Natriumnitrit in Salzsäure diazotiert. Die Lösung des Tetrazoniumchlorids reduziert man mit Hypophosphit, extrahiert den Kohlenwasserstoff aus der salzsauren Lösung mit

Toluol und reinigt das Produkt nach Verdampfen des Toluols durch Hochvakuumdestillation. Der reine Kohlenwasserstoff wird nunmehr durch Acylierung mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid zum 3,3'-Diäthyl-4,4'-diacetyl-diphenyl umgesetzt.

Reaktionsgleichung:



Arbeitsvorschrift:

300 g o-Nitroäthylbenzol wurden in einem mit Rührwerk und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben mit 200 ml Äthanol auf 80° erwärmt und unter dauerndem Rühren in einem Zeitraum von 30 Minuten 135 g Zinkstaub eingetrag. Anschließend wurde während drei Stunden eine Mischung von 28 g 38-proz. Natronlauge und 28 ml Äthanol langsam zugetropft. Danach wurden weitere 160 g Zinkstaub in kleinen Anteilen zugesetzt und so lange erhitzt, bis die ursprünglich rote Farbe des Reaktionsgemisches in gelbgrün umschlug. Zur Umlagerung der entstandenen Hydrazo- Verbindung wurden in den Kolben 2 l Äthanol gegeben, 10 Minuten am Rückfluß erhitzt, die siedendheiße Lösung möglichst schnell in eine vorgewärmte Saugflasche abgenutzt und in dünnem Strahl in eine Lösung von 800 ml konzentrierter Salzsäure in 800 ml Wasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutzt und getrocknet.

65 g des erhaltenen Diäthylbenzidin-dihydrochlorids versetzte man anschließend in einem 5 l Becherglas mit 30 ml konzentrierter Schwefelsäure in 60 ml Wasser und kühlte mit 300 g zerstoßenem Eis auf 0° ab. Unter guter Außenkühlung wurde sodann mit einer Lösung von 29 g Natriumnitrit in 80 ml Wasser diazotiert, die Tetrazoniumlösung mit 200 ml Toluol überschichtet und unter stetem Rühren mit 300 g Natriumhypophosphit in kleinen Portionen versetzt. Es wurde noch eine Stunde bei 0° gerührt und die Lösung dann drei Tage zur Beendigung der Reduktion drei Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Dann trennte man die Toluolschicht ab, extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit Äther, wusch die vereinigten Extrakte mit 30-proz. Natronlauge und Wasser und trocknete mit Calciumchlorid. Das Toluol und der Äther wurden abdestilliert und das 3,3'-Diäthylidiphenyl im Vakuum bei 0,6 mm Hg und $131-134^{\circ}$ überdestilliert. Das erhaltene Produkt löste man darauf in einem 1 l Dreihalskolben in 200 g frisch destilliertem Nitrobenzol, gab unter Eiskühlung 80 g Aluminiumchlorid zu und ließ dann langsam 40 g Acetylchlorid zutropfen. Die Mischung wurde darauf drei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen vorsichtig mit Eiswasser zersetzt und die Nitrobenzolschicht durch Zugabe von Äther abgetrennt. Äther und Nitrobenzol wurden abdestilliert und der Rückstand einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Die Fraktion zwischen 150 und 200° bei 0,02 mm Hg wurde gesondert aufgefangen und erneut fraktioniert destilliert. Die Hauptmenge ging bei 160° und 0,03 mm Hg über. Die anfangs gelbe Flüssigkeit kristallisierte bei längerem Stehen im Kühlschrank aus. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert.

Plättchen; Schmelzpunkt $78-80^{\circ}\text{C}$, Siedepunkt $160^{\circ}/0,03$ mm Hg; l.l. in Äther, löslich in Äthanol, unlöslich in

Wasser; R_f -Wert: 0,20 (L_2).

$C_{20}H_{22}O_2$ (294,40) Ber. C 81.59 H 7.53

Gef. C 81.59 H 7.54.

- b) Synthese der Bisguanylhydrazone von 3,3'-disubstituierten 4,4'-diacetyl-diphenylen

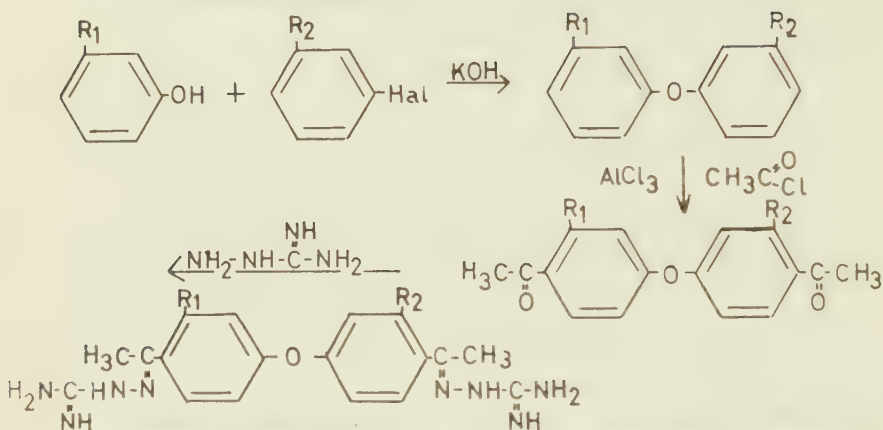
Zur Umsetzung mit Aminoguanidin werden die Diketone in der geringstmöglichen Menge heißem Alkohol gelöst. Die Zugabe der vierfach molaren Menge des Aminoguanidinnitrats, wie es K.Jahr (l.c.) beschreibt, ist nicht empfehlenswert, da die Löslichkeit des Aminoguanidinnitrats in Alkohol nur gering ist und sich daher beim Abkühlen neben dem Bisguanylhydrazon auch Aminoguanidinnitrat abscheidet.

Man gibt daher besser zu der Diketonlösung nur die 2,5-fach molare Menge des Aminoguanidinsalzes, gelöst in warmem Alkohol, zu. Man läßt das Gemisch unter Zusatz einiger Tropfen Salpetersäure zwei Stunden stehen, filtriert das ausgefallene Bisguanylhydrazonsalz ab und wäscht mit wenig Wasser, Methanol und Äther aus.

3. Präparative Darstellung von Diphenyläther-diketonen und deren Bisguanylhydrazonen

Die Synthese der Bisguanylhydrazone von Diphenylätherdiketonen verlief über drei Stufen: In der ersten Stufe wurden Halogenbenzole mit Phenolen veräthert, in der zweiten Stufe die Phenoläther mit Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid acyliert und in der dritten Stufe die Diketone mit Aminoguanidin zu den Bisguanylhydrazonen umgesetzt.

Reaktionsgleichung:



Nach Ullmann und Sponagel (1905) gelingt es, Phenole in Phenoläther überzuführen, wenn man ein Gemisch von Phenolat mit Halogenbenzol in Gegenwart geringer Mengen von Kupfer als Katalysator erhitzt. Die Acylierung der Phenoläther erfolgt in der üblichen Weise nach der Friedel-Crafts Ketonsynthese, wobei die Substitution in p-Stellung so bevorzugt ist, daß andere Isomere praktisch nicht auftreten.

Während die Synthese von monoacylierten Diphenyläthern keine Schwierigkeiten bereitete, war die doppelte Acylierung mit dem üblicherweise als Lösungsmittel verwendeten Schwefelkohlenstoff nur in geringem Umfang möglich. Bevorzugt wurde das Monoacetylderivat erhalten, da der Komplex aus dem gebildeten aromatischen Monoketon und Aluminiumchlorid ausfiel und so eine weitere Reaktion verhinderte. Durch Verwendung von Nitrobenzol als Lösungsmittel konnte diese Schwierigkeit umgangen werden, da hierbei der gebildete Komplex in Lösung bleibt. Aus den Diketonen lassen sich auf die unter A,2b beschriebene Weise die Bisguanyldiphenyläther darstellen.

Folgende Substanzen wurden synthetisiert:

- 4,4'-Diacetyl-diphenyläther-bisguanylhydrazon-dinitrat
- 4,4'-Diacetyl-3-methyl-diphenyläther-bisguanylhydrazon-dinitrat
- 4,4'-Diacetyl-3,3'-dimethyl-diphenyläther-bisguanylhydrazondinitrat.

4,4'-Diacetyl-diphenyläther

4,4'-Diacetyl-diphenyläther wurde nach der Vorschrift von Dilthey (1927) synthetisiert.

4,4'-Diacetyl-3-methyl-diphenyläther

Nach Ullmann und Sponagel (1905) wurden 162 g m-Kresol mit 168 g Brombenzol, 84 g Kaliumhydroxyd und 1 g Ullmann-Kupfer drei Stunden im Rührautoklaven auf 210-230° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, aus der Lösung das unverbrauchte Kresol durch mehrmalige Extraktion mit wäßrigem Alkali entfernt und anschließend die ätherische Lösung mit verdünnter Säure und Wasser behandelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat destillierte man den Äther ab und unterwarf den Rückstand einer Vakuumdestillation.

40 g des erhaltenen 3-Methyl-diphenyläthers wurden anschließend in 200 ml Nitrobenzol gelöst, 110 g Aluminiumchlorid zugegeben und unter Eiskühlung während 30 Minuten 40 g Acetylchlorid zutropfen lassen. Die tiefbraune Mischung wurde dann drei Stunden auf dem Wasserbad auf 50° erhitzt, nach dem Abkühlen mit Eiswasser zersetzt und die wäßrige Suspension mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Vertreiben des Benzols wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Der 4,4'-Diacetyl-3-methyl-diphenyläther ging

bei 225°/0,3 mm Hg über. Das erhaltene Produkt wurde aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 30 % d.Th.

Schmelzpunkt 80°; löslich in Benzol, Chloroform u.a.

R_F-Wert 0,36 (L₂)

C₁₇H₁₆O₃ (268,14) Ber. C 76.08 H 6.02

Gef. C 76.26 H 6.13.

4,4'-Diacetyl-3,3'-dimethyl-diphenyl-äther

Synthetisiert analog 4,4'-Diacetyl-3-methyl-diphenyl-äther.

Sdp.: 236°/0,3 mm Hg; Schmp. 60°C.

Löslich in Benzol, schlecht löslich in Ligroin.

R_F-Wert 0,4 (L₂)

C₁₈H₁₈O₃ (282,34) Ber. C 76.57 H 6.43

Gef. C 76.61 H 6.40

4. Chromatographie der synthetisierten Substanzen

Die hergestellten Diketone und die entsprechenden Bisguanylhydrazone wurden dunnschichtchromatographisch auf Reinheit untersucht. Zur Anwendung gelangten neutrale Kieselgel-3-Platten. Als Laufmittel wurden verwendet: Zur Chromatographie der Diketone eine Mischung von Chloroform/Benzol (90:10) in Ammoniakatmosphäre (L₁) oder reines Chloroform (L₂), zur Chromatographie der Bisguanylhydrazone eine Mischung von Chloroform/Äthanol (50:50) in Ammoniakatmosphäre (L₃). Besonders bei den Bisguanylhydrazonen sind die R_F-Werte stark von der Ammoniakkonzentration in der Kammer abhängig. Es wurden

zwei Schälchen mit je 15 ml konz. Ammoniakflüssigkeit in die Trennkammer eingestellt.

Zur Detektion wurden die entwickelten Chromatographieplatten zunächst mit einer Lösung von 0,005 g Acridin in 100 ml Methanol (die Betrachtung erfolgt unter UV-Licht) und anschließend mit einer 1-proz. wäßrigen Jod-Jod-Kalilösung besprüht. Die Bisguanylhydrazone erscheinen als dunkelbraune Flecken.

B. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

I. Methodik

Isolierte Vorhöfe

Die Untersuchungen wurden an isolierten Vorhöfen von Meerschweinchen (um 300 g) beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und nach dem Entbluten das Herz aus dem Thorax entfernt. Nach Freipräparation in mit Carbogen durchperlter Tyrodelösung hängte man die Vorhöfe zwischen zwei Reizelektroden in Organbädern von 70 ml auf, die ebenfalls mit Carbogen durchströmte Tyrode enthielten. Die Temperatur der Bäder betrug 30-32°C, die Vorhöfe wurden mit einer Frequenz von 150-160 Imp./min und einer Reizdauer der Impulse von 0,8 msec gereizt. Die Kontraktionsamplitude wurde isometrisch mit einem Dehnungsmeßstreifen (Grass FT 03) auf einem Direktschreiber (Helcoscriptor) registriert. Die verwandte Tyrodelösung war wie folgt zusammengesetzt:

NaCl 8,0, KCl 0,2, CaCl₂ 0,2, MgCl₂ 0,1, NaHCO₃ 1,0, NaH₂PO₄ 0,05, Glucose 1,0, Aqua dest. ad 1000 ml.

Die Substanzen wurden in Wasser unter leichtem Erwärmen in einer Konzentration von 10⁻³ g/ml gelöst.

II. Versuchsergebnisse

1. Bisguanilhydrazone von β,γ -Diketonen

Die Substanzen waren zum Teil ohne Einfluß auf die Kontraktionsamplitude, zum Teil positiv inotrop wirksam. Wie Abb.1 demonstriert, ist eine deutliche Abhängigkeit

der Wirksamkeit von der Kettenlänge zwischen den beiden Guanylhydrazon-Resten vorhanden. Bei einem Abstand von 9-10 Kohlenstoffatomen liegt das Maximum der Wirkung; kürzere und längere Ketten schwächen die Herzwirksamkeit ab, bzw. führen zu völlig unwirksamen Verbindungen. Die absolute Wirksamkeit von A 5 und A 6 ist nicht besonders groß, die ED 50 liegt im Bereich von 5×10^{-5} m.

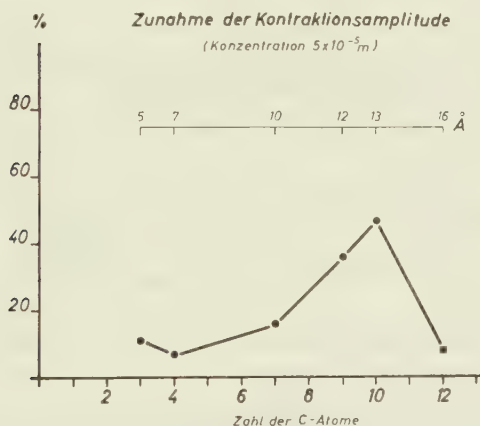


Abb.1. Zunahme der Kontraktionsamplitude isolierter Meer-schweinchenvorhöfe in Abhängigkeit von der Ketten-länge verschiedener Guanylhydrazone aliphatischer Diketone bei der konstanten Konzentration von 5×10^{-5} m. Optimum bei 9 C = A₅ und 10 C = A₆.

Trotz dieser schwachen Wirksamkeit der Verbindungen ist der Befund bemerkenswert. Konnte doch damit gezeigt werden, daß die einfachst möglichen Bisguanylhydrazone bereits in der Lage sind, positiv inotrop zu wirken, wenn gleichzeitig zwei Rezeptoren durch die Guanylhydrazon-

Reste besetzt werden können, was erst bei einem Abstand von ca. $10 \text{ \AA}$ der Fall ist.

2. Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen und Diphenyl-ätherdiketonen

a) Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen

An Vorhöfen von Meerschweinchen wirkten die drei synthetisierten Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen in folgenden Konzentrationen positiv inotrop:

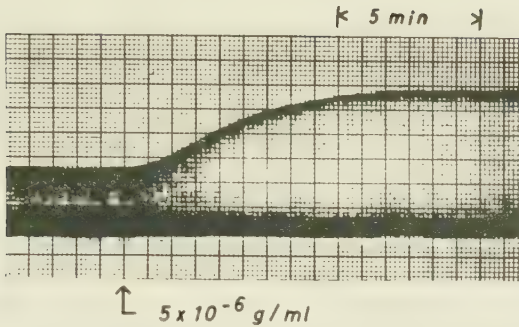
3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-Bisguanylhydrazon 8×10^{-7} - 10^{-5} m

3,3'-Dimethoxy-4,4'-diacetyl-diphenyl-Bisguanylhydrazon $1,2 \times 10^{-6}$ - $2 \times 10^{-5} \text{ m}$

3,3'-Diäthyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-Bisguanylhydrazon 2×10^{-6} - $6 \times 10^{-5} \text{ m}$

Abbildung 2 zeigt ein Mechanogramm eines elektrisch gereizten Meerschweinchenvorhofs.

Die positiv inotrope Wirkung nach der Gabe von $5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenyl-Bisguanylhydrazon tritt wie bei einem Herzglycosid langsam ein, nimmt dann kontinuierlich zu und erreicht nach einiger Zeit ihr Maximum. Auch alle anderen untersuchten Bisguanylhydrazone der Diacetyldiphenylreihe zeigten ein ähnliches Verhalten. Die Effekte waren wie bei den Geninen der Herzglycoside durch Spülen mit Tyrodelösung leicht aufzuheben. Bei höheren Konzentrationen (z.B. bei $2 \times 10^{-5} \text{ m}$ von 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenyl-Bisguanylhydrazon) trat Kontraktur auf, die durch Spülen mit Tyrodelösung nicht mehr aufzuheben war. Ähnlich wie bei Digitoxigenin oder Progesteronbiguazon ließen sich die Kontrak -



3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-
bisguanylhyaazondinitrat

Abb.2. Mechanogramm eines elektrisch gereizten Meer-
schweinchenvorhofs.
Isometrische Registrierung; Reizung 180 imp/min,
supramaximal.

turen jedoch durch Spülen mit Tyrodelösung, deren Cal-
ciumgehalt auf ein Drittel oder weniger erniedrigt war,
aufheben (Ehmer und Mitarbeiter 1964c). Auch auf die
Vorhöfe von Meerschweinchen, die mit Reserpin vorbehan-
delt waren, wirkten die Substanzen positiv inotrop, und
durch Dichlorisoproterenol war die Wirkung gleichfalls
nicht aufzuheben. Damit ist ein sympathomimetischer Wir-
kungsmechanismus ausgeschlossen.

In Abbildung 3 sind die Konzentrations-Wirkungs-Be-
ziehungen der synthetisierten Diacetyldiphenyl-Bisguanyl-
hydrazone dargestellt.

Am stärksten wirksam ist in dieser Reihe das 3,3'-Di-
methyl-4,4'-diacetyldiphenyl-Bisguanylhyaazon, am
schwächsten wirksam das von Jahr (Ehmer und Mitarbeiter
(1964d)) hergestellte Bisguanylhyaazon des nicht sub-
stituierten 4,4'-Diacetyldiphenyls, das wegen der nied-

rigen Schwellenkonzentration von 5×10^{-5} m in der Kurve nicht eingezeichnet wurde. Die in 3- und 3'-Stellung methoxylierten, bzw. äthylierten Verbindungen liegen in ihrer Wirksamkeit zwischen den beiden genannten Substanzen.

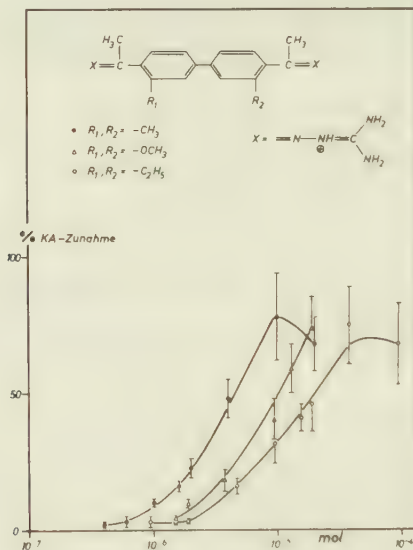


Abb. 3. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen von Diacetyl-diphenyl-Bisguanyldiazonen.

Auf der Abszisse die molare Konzentration, auf der Ordinate die Zunahme der Kontraktionsamplitude in % der Ausgangsamplitude.

b) Bisguanylhydrazone von Diphenylätherdiketonen

Die Bisguanylhydrazone von Diphenylätherdiketonen wirken prinzipiell gleich wie die Bisguanylhydrazone von Diphenyldiketonen. In Abbildung 4 sind in gleicher Weise wie in Abb.3 Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen, diesmal von der Diacetyl-diphenyläther-Reihe dargestellt. Auch hierbei erwiesen sich die substituierten Verbindungen wirksamer als die unsubstituierte. Der Wirkungsunterschied ist aber nicht so ausgeprägt wie bei Diacetyl-diphenylen. Die nichtsubstituierte Substanz ist etwa halb so wirksam wie das monomethylierte Produkt, Monomethyl- und Dimethylderivat wirken annähernd gleich stark.

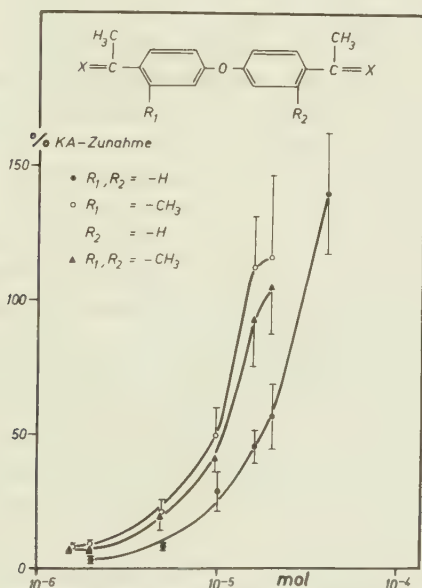


Abb.4. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen von Bisguanylhydrazonen der Diacetyldiphenyläther-Reihe. Auf der Abszisse die molare Konzentration, auf der Ordinate die Zunahme der Kontraktionsamplitude in % der Ausgangsamplitude.

D i s k u s s i o n

1. Chemischer Teil

Die Synthese der Bisguanylhydrazone von aliphatischen Diketonen verlief glatt und mit hohen Ausbeuten. Der beschriebene Syntheseweg kann als ein Fortschritt gegenüber der von Blaise und Köhler (1909) beschriebenen Methode angesehen werden. Als besonders günstig erwies sich die Verwendung von Cadmiumdimethyl anstelle von Methylzinkjodid.

Auch das für die Synthese der Diacetyldiphenyle gefundene Verfahren bietet Vorteile gegenüber der von Jahr (Ehmer und Mitarbeiter 1964d) benutzten Arbeitsweise. Es entfallen nicht nur die teilweise schwierigen Reinigungsoperationen, wie z.B. die Hochvakuumsublimationen, sondern die Ausbeuten liegen auch durchweg höher. Die Methode ist außerdem zur Herstellung größerer Substanzmengen besser geeignet.

Die Bisguanylhydrazone der Diacetyldiphenyläther konnten aufgrund der bei den Diacetyldiphenylen gewonnenen Erfahrungen ohne größere Schwierigkeiten hergestellt werden. Wie bei den Diacetyldiphenylen war es vorteilhaft, anstelle von Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel Nitrobenzol bei der Friedel-Craftschen Acylierung zu verwenden. In Nitrobenzol kann in homogener Phase gearbeitet werden, da der Komplex aus Monoketon und Aluminiumchlorid nicht ausfällt. Damit wird die Zweitsubstitution ermöglicht.

Bei allen Substanzgruppen bewährte sich die Dünnschichtchromatographie als Hilfsmittel zur Prüfung der Verbindungen auf Reinheit. Es wurden geeignete Trennge-

mische für die einzelnen Substanzen gefunden, die sich durch Verwendung von Acridin als Detektionsmittel (Mutschler 1965) sowie mit Dragendorff-Reagens gut auf der Dünnschichtplatte nachweisen ließen.

2. Pharmakologischer Teil

Aufgrund einer vergleichenden Untersuchung von Herzglycosiden und den Bisguanylhydrazonen von Steroidhormonen war in unserem Arbeitskreis die Hypothese geäußert worden, daß die eigentlichen Wirkorte in den Molekülen zwei elektronenreiche Stellen darstellen, die einen Abstand von ungefähr $12 \text{ \AA}$ aufweisen (Ehmer und Mitarbeiter 1964a,b,c). Danach wäre die typische Herzwirkung nicht an die Steroidstruktur gebunden, sondern sie müßte auch mit anderen Molekülen zu erreichen sein, wenn diese zwei isolierte elektronendichte Stellen im richtigen Abstand besitzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher einfache Bisguanylhydrazone synthetisiert und auf ihre Herzwirksamkeit geprüft.

Die Herzwirksamkeit der Bisguanylhydrazone von β,γ -Diketonen war deutlich von der Kettenlänge und damit von dem Abstand der zwei aktiven Zentren in den Molekülen abhängig. Während die kurzkettigen Glieder unwirksam waren, besaßen vor allem Dodekandion- und Undekandion-Bisguanylhydrazon einen positiv inotropen Effekt. Die verhältnismäßig geringe Wirksamkeit dieser Verbindungen ist vermutlich auf die ungenügende Starrheit der Moleküle zurückzuführen, so daß nur ein Teil von ihnen die für die Rezeptorbindung optimale Konformation aufweist.

Bei den Bisguanylhydrazonen der Diacetyldiphenylreihe war die geringe Wirksamkeit der nichtsubstituierten Substanz im Vergleich zu den substituierten Verbindungen bemerkenswert. Dieser Befund kann folgendermaßen gedeutet werden: Beim unsubstituierten 4,4'-Diacetyldiphenyl-Bisguanylhydrazon kann sich die für die Wirkung erforderliche konjugierte Doppelbindung in den Guanylhydrazonresten wegen der Resonanz in das Diphenylsystem hinein nur ungenügend ausbilden. Führt man aber in o-Stellung zur Acetylgruppe eine positiv induktive Gruppe, z.B. eine Methylgruppe ein, so beeinflusst man die Ringresonanz und fördert die Isolierung der konjugierten Doppelbindungen in den Guanylhydrazonresten. Eine deutliche Wirkungssteigerung gegenüber der unsubstituierten Verbindung zeigten auch das äthylierte und methoxylierte Diacetyldiphenyl-bisguanylhydrazon. Daß das Dimethoxypräparat schwächer wirkt als die Dimethylverbindung, ist wohl damit zu erklären, daß die Methoxygruppe im Gegensatz zur Methylgruppe keinen positiv induktiven Effekt besitzt.

In der Diacetyldiphenylätherreihe liegen prinzipiell gleiche Verhältnisse wie in der Diacetyldiphenyl-Reihe vor. Der Abstand der beiden Guanylhydrazonreste ist bei den Diacetyldiphenyläthern annähernd gleich wie bei den Diacetyldiphenylen, da die Moleküle an der Äthersauerstoffbrücke gewinkelt sind.

Das unsubstituierte Diacetyldiphenyläther-Bisguanylhydrazon ist zwar schwächer wirksam als die substituierten Produkte, durch die Äthersauerstoffbrücke ist die Resonanz in den einzelnen Benzolringen hinein aber geringer als in das Diphenylsystem, daher ist die Wirksamkeit dieser Substanz stärker als die der entsprechenden Diphenylverbindung.

Am 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-Bisguanylhydrazon konnte von anderen Mitarbeitern unseres Arbeitskreises über die beschriebenen Versuche hinaus gezeigt werden (Ehmer und Mitarbeiter 1964d), daß unter der Einwirkung positiv inotrop wirkender Konzentrationen der Substanz in gleicher Weise wie durch Digitoxigenin das intrazelluläre Calcium stärker markierbar wird und daß toxische Konzentrationen darüber hinaus zu einem Anstieg des intrazellulären Calcium-Gehaltes führen. In Versuchen an Kälteerythrozyten wurde eine Hemmung des aktiven Transportes durch die Zellmembran gefunden.

In allen durchgeführten Untersuchungen verhielt sich die Substanz so, wie es für Herzglycoside charakteristisch ist (Lüllmann und Holland 1962; Klaus und Kuschinsky 1962; Klaus 1963; Klaus und Lüllmann 1964).

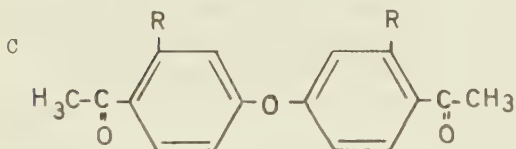
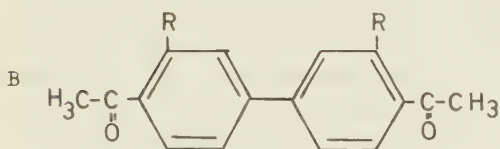
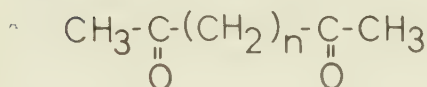
Als entscheidender Befund der vorliegenden Arbeit ist somit anzusehen, daß es mit der Synthese der Bisguanylhydrazone von aliphatischen Diketonen, Diacetyldiphenylen und Diacetyldiphenyläthern gelungen ist, Substanzen zu finden, die kein Steroidgerüst besitzen und die sich doch wie Herzglycoside verhalten. Das Steroidgerüst stellt sicher ein besonders günstiges Trägermolekül für biologisch aktive Gruppen dar, weil es sehr rigide und elektronisch gesehen indifferent ist. Es ist aber nicht von ausschlaggebender Bedeutung, genau so wenig wie die Ringverknüpfung oder der ungesättigte Laktonring als solcher.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Bisguanylhydrazone entsprechen den beiden Forderungen, die anlässlich der Befunde mit Herzglycosiden und Bisguanylhydrazonen von Steroiddormonen aufgestellt worden waren (Ehmer und Mitarbeiter 1964 c): sie besitzen zwei elektronendichte

Stellen, die isoliert voneinander im Abstand von 10-12 Å gehalten werden. Sie stellen eine Bestätigung der Hypothese über den Wirkungsmechanismus herzglycosidartig wirkender Substanzen dar.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Verschiedene aliphatische und aromatische Diketone vom Typ



sowie deren Bisguanylhydrazone wurden synthetisiert.

Die Bisguanylhydrazone der aliphatischen Diketone wirken an isolierten Meerschweinchenvorhöfen positiv inotrop in Konzentrationen von 5×10^{-5} m. Die Wirkung ist abhängig von der Zahl der C-Atome zwischen den Guanylhydrazon-Gruppen. Das Wirkungsoptimum liegt bei 9-10 Kohlenstoffatomen.

Die Bisguanylhydrazone der Diphenyldiketone wirken an isolierten Meerschweinchenvorhöfen ebenfalls positiv inotrop. Die Wirksamkeit ist abhängig von der Art des Substituenten in 3- und 3'-Stellung des Ringsystems. Im Falle R=H liegt die Schwellenkonzentration bei 5×10^{-5} m. Stellt R eine Methylgruppe dar, so liegt die Schwellen-

konzentration bei 8×10^{-7} m. Die disubstituierten Diacetyldiphenyl-Bisguanylhydrazone wirken in allen durchgeführten Versuchen herzoglycosidartig.

Ein ähnliches Verhalten wie die Bisguanylhydrazone der Diphenyldiketone zeigen auch die Bisguanylhydrazone von Diacetyldiphenyläthern. Am schwachsten wirksam ist die nichtsubstituierte Verbindung, die etwa halb so stark wirkt wie die monomethylierte Substanz. Mono- und Dimethylderivat sind annähernd gleich wirksam.

Die beschriebenen Befunde sind eine Bestätigung der Hypothese, daß Substanzen herzoglycosidartig wirken können, auch wenn sie keine Steroidstruktur besitzen. Dazu müssen nur folgende Bedingungen erfüllt sein: Die Substanzen müssen zwei isolierte elektronendichte Stellen im Molekül aufweisen, und diese müssen in einem bestimmten Abstand (ca. $10-12 \text{ \AA}$) voneinander entfernt sein. Das Steroidgerüst als Träger dieses Abstandes in den Herzglycosiden ließ sich durch aliphatische Ketten und besonders durch das starre und plane Diphenyl- und Diphenyläther-System ersetzen.

Literaturverzeichnis

- (1) Blaise, E. und A.Koehler,
Méthode de préparation des acides cétoniques et des
dicétones.
C.R.Acad.Sci. 148, 489 (1909)
- (2) Cason, J.,
The use of Organocadmium Reagents for the Preparation
of Ketones.
Chem.rev. 40, 15 (1947)
- (3) Claisen, L.,
Beiträge zur Kenntnis der 1,3-Diketone.
Liebig's Ann.Chem. 277, 168 (1893)
- (4a) Ehmer, A., K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann,
H.Reuter und U.Wollert,
Progesteronbisguanylhydrazon als Vertreter einer
neuen herzwirksamen Substanzgruppe.
Arch.exp.Path. und Pharmakol. 247, 342 (1964)
- (4b) Ehmer, A., K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann,
E.Mutschler und U.Wollert,
Über die Wirkung einfacher Bisguanylhydrazone auf
Herzgewebe.
Arch.exp.Path. und Pharmakol. 247, 343 (1964)
- (4c) Ehmer, A., K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann,
H.Reuter und U.Wollert,
Über die herzoglycosidartige Wirkung von Progesteron-
Bisguanylhydrazon (Progesteronbiguazon).
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 248, 521 (1964)
- (4d) Ehmer, A., K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann,
E.Mutschler und U.Wollert,
Über die Herzwirkung einfacher Bisguanylhydrazone.
Arzneimittelforschung 14, 1273 (1964)
- (5) Everitt, P.M., D.M.Hall und E.E.Turner,
The Relation between Configuration and Conjugation
in Diphenyl Derivates.
J.Chem.Soc. 2290 (1956)
- (6) Ferris, C.V. und E.E.Turner,
The Condensation of Aromatic Amines with α - und β -
Diketones and with 4,4'-Diacetyldiphenyl.
J.Chem.Soc. 117, 1149 (1920)

- (7) Lüllmann, H. und W.Holland,
Influence of Quabain on an exchangeable Calcium-fraction, Contractile Force and Resting Tension of Guinea Pig-Atria.
J.Pharmacol.exp.Therap. 137, 186 (1962)
- (8) Kharasch, M.S. und O.Reinmuth,
Grignard reactions of nonmetallic Substances.
Prentice Hall, Inc., New York (1954), S.173
- (9) Dilthey, W., E.Bach, H.Grütering und E.Hausdörfer,
Über den Einfluß von Phenoxygruppen und ihren Abkömmlingen auf die Halochromieerscheinungen in bekannten Chromogenen.
J.prakt.Chem. 117, 350 (1927)
- (10) Klaus, W.,
Eine Mikromethode zur serienmäßigen Calciumbestimmung in kleinen Gewebeproben.
Klin.Wschr. 40, 1123 (1962)
- (11) Klaus, W. und G.Kuschinsky,
Über die Wirkung von Digitoxigenin auf den zellulären Calcium-Umsatz im Herzmuskelgewebe.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 244, 237 (1962).
- (12) Klaus, W. und H.Lüllmann,
Calcium als intrazelluläre Überträgersubstanz und die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische Wirkungen.
Klin.Wschr. 42, 253 (1964)
- (13) Knorr, L.,
Über eine bequeme Methode zur Darstellung des Acetonylacetons.
Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 1219 (1900)
- (14) Kornblum, N.,
3,3'-Dimethoxybiphenyl and 3,3'-Dimethylbiphenyl.
Org.Synth. 21, 30 (1941).
- (15) Kroneberg, G., K.Stoepel, S.Schütz, K.H.Meyer und E.Schraufstätter,
Synthetische Verbindungen mit Digitaliswirkung.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 247, 339 (1964)
- (16) Kuschinsky, G. und H.Lüllmann,
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964), S.50
- (17) Mutschler, E.,
Beiträge zur Synthese von Damascenin und Damascenin-homologen.
Arch.Pharmaz., im Druck

- (18) Schulz, G. und J. Flachslander,
Über Nitroäthylbenzole und daraus hergestellte
Tetrazofarbstoffe.
J.prakt.Chem. 66, 163 (1902)
- (19) Tatibouet, F. und T. Fréon,
Préparations des α -dicétones symétriques.
C.R.Acad.Sci. 240, 1231 (1955)
- (20) Thiele, J. und E. Dralle,
Kondensationsprodukte des Aminoguanidins mit
Aldehyden und Ketonen der Fettreihe.
Liebig's Ann.Chem. 302, 275 (1898)
- (21) Ullmann, F. und P. Sponagel,
Über die Phenylierung von Phenolen.
Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 2211 (1905)
- (22) Wirth, H.O., W. Kern und E. Schmitz,
Synthese und Eigenschaften von verzweigten Oligo-
phenylenen, die sich vom 1,3,5-Triphenylbenzol ab-
leiten.
Makromolekulare Chem. 68, 69 (1963).

L e b e n s l a u f

Am 24. Mai 1931 wurde ich als dritter Sohn des Apothekers Ernst Mutschler und seiner Ehefrau Luise geb. Krauss in Isny im Allgäu geboren. Von 1938-1944 besuchte ich die Volksschulen in Aalen und in Hülen/Kreis Aalen, von 1944-1945 die Aufbauschule in Künzelsau und von 1946-1950 das Uhland-Gymnasium in Tübingen. Hier legte ich im Juli 1950 die Reifeprüfung ab.

Nach einjähriger Tätigkeit als Apothekenlaborant in der väterlichen Apotheke in Tussenhausen trat ich im Oktober 1951 als Apothekenpraktikant in die Stadt-Apotheke Giengen/Brenz ein. Nach bestandener Pharmazeutischer Vorprüfung war ich noch ein halbes Jahr als vorgeprüfter Apothekenanwärter in meiner Lehrapotheke beschäftigt.

Vom Sommersemester 1954 an studierte ich Pharmazie an den Universitäten in München und in Tübingen und bestand im Wintersemester 1956/57 in Tübingen die Pharmazeutische Prüfung. Von Mai 1957 bis Oktober 1957 war ich in der Adler-Apotheke Neckargemünd und der Apotheke Altbach als Kandidat der Pharmazie tätig.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Rochelmeyer am Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit der Anfertigung einer Doktorarbeit über das Thema "Beiträge zur Analytik von Pilzinhaltsstoffen". Mit der Verwaltung der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten wurde ich im Februar 1958 betraut. Im Mai 1958 erhielt ich die Bestallung als Apotheker. Im Juli 1959 wurde ich von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit der Note "Magna cum laude" zum Dr. rer.nat. promoviert und zum wissenschaftlichen Assistenten ernannt. Anschließend verfaßte ich eine Habilitationsschrift über das Thema "Vergleichende pharmakologische Untersuchungen von Derivaten des Damascenins und Arecolins". Am 13. Juli 1964 erhielt ich von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität die venia legendi für das Fach Pharmazie und wurde am 14.1.1965 zum Diätendozenten ernannt.

Ab Wintersemester 1961/62 studierte ich - ebenfalls an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz - Medizin und legte im April 1962 die Ärztliche Vorprüfung und im Juli 1965 die Ärztliche Prüfung ab.

